

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntzako Gradua

# Obario polikistikoaren sindromearen eta sindrome metabolikoaren arteko erlazioa

Berrikusketa bibliografikoa

Egilea:

Leire Elcano Sarasibar

Zuzendaria:

Cristina Aguirre Rodriguez

© 2019, Leire Elcano Sarasibar



## AURKIBIDEA

LABURDURAK.....	II
1. SARRERA .....	1
2. MATERIAL ETA METODOAK .....	2
3. OBARIO POLIKISTIKOAREN SINDROMEA.....	3
3.1. ETIOLOGIA .....	3
3.2. PATOGENIA.....	3
3.3. KLINIKA .....	6
3.4. DIAGNOSTIKOA .....	7
3.5. TRATAMENDUA.....	9
4. SINDROME METABOLIKOA.....	10
4.1. ETIOPATOGENIA.....	10
4.2. KLINIKA .....	11
4.3. DIAGNOSTIKOA .....	11
4.3.1. National Cholesterol Education Program ATP III-aren kriterioak .....	11
4.3.2. International Diabetes Federation-aren kriterioak .....	13
4.4. TRATAMENDUA.....	14
4.4.1. Bizi-estiloaren aldaketa.....	14
4.4.2. 2 motako diabetesaren prebentzioa .....	15
4.4.3. Arrisku-kardiobaskularren prebentzioa.....	15
5. ZER ERLAZIO DAGO BI SINDROME HORIEN ARTEAN?.....	15
5.1. OBESITATEA .....	16
5.2. DISLIPEMIA .....	17
5.3. GLUKOSAREKIKO INTOLERANTZIA ETA DIABETESA.....	19
5.4. HIPERTENTSIO ARTERIALA .....	23
5.5. GAIXOTASUN KARDIOBASKULARREN GARAPENERAKO BESTE ARRISKU FAKTOREAK.....	23
5.6. ERAGIN FAMILIARRA.....	24
6. ONDORIOAK .....	25
7. BIBLIOGRAFIA .....	27
8. ERANSKINA.....	31

## **LABURDURAK**

**2 motako DM:** 2 motako diabetes mellitusa.

**AEBI:** angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak.

**ARA-II:** angiotentsina II-aren hartzaileen antagonistak.

**CI:** konfidantza-interbaloa.

**FSH:** hormona folikulu estimulatzailea.

**GnRH:** gonadotropinen hormona askatzailea.

**GMI:** gorputz-masa indizea.

**GRADE:** ingelesezko “Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation”.

**HbA1c:** hemoglobina glikosilatua.

**HDL:** dentsitate altuko lipoproteina.

**IDF:** International Diabetes Federation.

**IL:** interleukina.

**LDL:** dentsitate baxuko lipoproteina.

**LH:** hormona luteinizatzailea.

**NCEP ATPIII:** National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

**NIH:** National Institutes of Health.

**OPKS:** obario polikistikoaren sindromea.

**OR:** Odds Ratioa.

**PCR:** C proteina errektiboa.

**RCOG:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

**SHBG:** sexu-hormonen proteina garraiatzailea.

**VLDL:** oso dentsitate baxuko lipoproteina.

## 1. SARRERA

Obario polikistikoaren sindromea (OPKS) ugalkorrek diren emakumeen artean ikusten den asaldura endokrinologiko eta metaboliko ohikoena da. Etiologia ezezaguneko sindrome heterogeneo eta konplexua den arren, ezaugarri nagusiak hiperandrogenismoa, obulazioaren disfuntzioa eta itxura polikistikodun obulutegiak izatea dira <sup>(1-3)</sup>. Orokorrean intsulinarekiko erresistentziarekin eta gainpisuarekin erlazionatua izan bada ere, badirudi genetikoki determinatutako faktoreen eta ingurugiroko faktoreen arteko elkarrekintzaren ondorioz ematen dela <sup>(3-6)</sup>.

Sindromearen fisiopatologia konplexua dela eta, bai klinikoki eta baita analitikoki ere asaldura desberdinak azter daitezke. Alde batetik, hiperandrogenismoak hirsutismoa, aknea eta seborrea eragin ditzake. Bestetik, obulutegietan anobulazioa da nagusi, horrek dakartzan ondorioekin. Azkenik, metabolismoaren ikuspuntutik, obesitatea, intsulinarekiko erresistentzia eta ondoriozko hiperintsulinemia eta sindrome metabolikoa pairatzeko arriskua dira ezaugarri nagusiak <sup>(1,3,4,7-9)</sup>.

Sindrome metabolikoa gaixotasun kardiobaskularrak eta 2 motako DM garatzeko arriskua areagotzen duten asaldura metabolikoen multzoa da. Sindrome horren ezaugarrietako bat obesitate-abdominala da, zeina intsulinarekiko erresistentziarekin eta gantz-azidoen gehiegizko erabilerarekin erlazionatua izan den, 2 motako DMri bide emanez. Egoera hipergluzemikoari aurre egiteko ematen den hiperintsulinemiak eta gantz-ehunean jariatzen diren zitokinek endotelioaren disfuntzioa, dislipemia, hipertentsioa eta inflamazio-baskularra eragiten dute, aterogenesisia eta ondoriozko gaixotasun kardiobaskularrak erraztuz <sup>(10-12)</sup>. Gainpisua edo obesitatea duten gaixoetan ohikoagoa izan arren, erretzea, sedentarismoa eta aurrekari-familiarrak izatea arrisku faktore izanik, gorputz-masa indize (GMI) egokia duten pertsonetan ere ikus daitekeen sindromea da <sup>(12)</sup>.

Hori dela eta, ikusirik OPKS pairatzen duten emakume askok sindrome metabolikoa garatzeko suszeptibilitate handia dutela, lanaren helburua OPKS eta sindrome metabolikoaren arteko harremana aztertzea eta gaixotasun kardiobaskularren garapenerako arrisku-faktoreak ezagutzea izango da, azken horien diagnostiko eta kontrol goiztiarra ahalbidetzen duen baheketa-sistema bat proposatu ahal izateko.

## 2. MATERIAL ETA METODOAK

Errebisio hau obario polikistikoaren sindromearen eta sindrome metabolikoaren arteko erlazioa aztertzeko bilaketa-bibliografiko bat egitean oinarritu da. Horretarako, hasiera batean bai obario polikistikoaren sindromearen eta baita sindrome metabolikoaren informazio orokorra ere biltzen zuten artikuluen bilaketa bat egin da. Jarraian, bi sindrome horien arteko lotura demostratzen duten ikerketak jaso dira, lortutako informazioa obario polikistikoaren sindromearen diagnostiko eta maneiorako zenbait gida-klinikorekin alderatuz.

Bilaketa-bibliografikoa egiterako orduan, informazio-iturri desberdinak erabili dira. Informazio orokorraren bilaketarako UpToDate, Dynamed eta Trip Database izan dira erabili diren datu-base nagusiak. Gainera, lortutako artikuluen erreferentziak aztertuz, errebisiorako interesgarriak izan diren beste zenbait artikulua eta gida-kliniko lortu dira. Horrez gain, PubMed plataforma eta “Farreras-Rozman. Medicina Interna” liburua ere erabiliak izan dira.

Kasu guztietan, bilaketarako hitz-gakoak berdinak izan dira: “polycystic ovary syndrome”, “metabolic syndrome” eta “cardiovascular risk”; gainera, bilaketa gehiago zehazteko asmoz, “AND” eragile logikoa ere erabilia izan da: “polycystic ovary syndrome AND metabolic syndrome” eta “polycystic ovary syndrome AND cardiovascular risk”. PubMed plataforman bilaketak egiterako orduan, artikulua kopurua mugatzeko asmoz, “Free full text”, “5 years”, “Humans” eta “English” aukerak hautatu dira. Filtro horiek erabiliz 370 artikulua lortu dira, bigarren baheketa bat egin delarik artikuluen izenburua eta, zenbait kasutan, abstract-a ere irakurri.

Lortutako artikuluen artean, berrienei eta meta-analisiei eman zaie lehentasuna. Horren ondoren, ikerketa guztietatik jasotako datuak elkartu eta kontrastatu dira, ondorio amankomunak lortuz. Azkenik, informazio hori ebidentzian oinarritutako gida-kliniko desberdinekin alderatu da, obulutegi polikistikoaren sindromea duten emakumeen artean sindrome metabolikoaren arrisku-faktoreak garaiz detektatzea posible egiten duen baheketa-sistema bat proposatuz.

### **3. OBARIO POLIKISTIKOAREN SINDROMEA**

Obario polikistikoaren sindromea (OPKS) ugalkorrek diren emakumeen artean ikusten den asaldura endokrinologiko eta metaboliko ohikoena da <sup>(1,5,6)</sup>, baita hiperandrogenismoaren eta antzutasunaren kausa ohikoena ere <sup>(3,6)</sup>. Diagnostikorako erabiltzen diren kriterioen arabera prebalentzia aldatu egiten den arren, orokorrean % 6-10 bitartekoa dela esaten da <sup>(1,2,5)</sup>. Bere izenak dioen bezala, ez da gaixotasun soil bat, sistema eta aparatatu ugari kaltetzen dituen sindrome bat baizik <sup>(3,4,6)</sup>. Horrela bada, sindromearen diagnostikoa egiteak bizitza guztirako eragina dauka, gaixo horiek sindrome metabolikoa, 2 motako DM, gaixotasun kardiobaskularrak eta endometrioko minbizia pairatzeko arrisku handiagoa izanik <sup>(3)</sup>.

#### **3.1. ETIOLOGIA**

Sindromearen etiologia guztiz ezagutzen ez den arren, badirudi faktore-genetiko eta ingurumeneko faktoreen arteko elkarrekintzaren ondorioz ematen dela. Heredagarriak diren faktoreen artean, amak sindromea pairatzea, hiperandrogenemiaren eta sindrome metabolikoaren aurrekari familiarak izatea eta DENND1A genea izatea obario polikistikoaren sindromea garatzeko arrisku-faktore direla ikusi da <sup>(4)</sup>.

Ingurumeneko faktoreen artean, berriz, utero-barruko ingurumenaren eragina eta jaio ondorengo ingurumenaren eragina aztertu dira. Lehenari dagokionez, sortzetiko birilizazioa eta fetu-garaiko nutrizio arazoak obario polikistikoaren sindromea eta sindrome metabolikoa pairatzeko joerarekin erlazionatu dira, hurrenez hurren. Jaio ondorengo garaian, aldiz, hiperandrogenismoa eta intsulinarekiko erresistentziaren ondoriozko hiperintsulinismoa estuki erlazionatu dira sindrome honen garapenarekin <sup>(4)</sup>.

#### **3.2. PATOGENIA**

Sindromearen konplexutasuna dela eta, etiologiarekin gertatzen den bezala, patogenesia ere ez dago guztiz argi oraindik ere. OPKS duten emakumeen % 90 inguruk obulutegiko funtzio androgenikoaren asaldura dauka, sindromearen ezaugarri nagusi den obulutegietako hiperandrogenismoa eraginez. Alde batetik, teka-zeluletan esteroidogenesiaren disregulazioa gertatzen da; baldintza normaletan, teka-zeluletan

sortutako androgenoak beharrezkoak dira granulosako zeluletan estrogenoen sintesia eman ahal izateko, androgeno eta estrogenoen arteko oreka obulutegiak berak koordinatuz. Mekanismo intrintseko horrek huts egitekotan, sintesi hori atzeraelikadura mekanismoen bitartez mugatu beharko litzateke. OPKSn, aldiz, obulutegiek huts egiteaz gain, atzeraelikadura mekanismoak ere huts egiten du, teka-zelulen hormona luteinizatzailearekiko (LH) gehiegizko erantzunaren ondorioz hiperandrogenismoa emanez <sup>(4,5)</sup>.

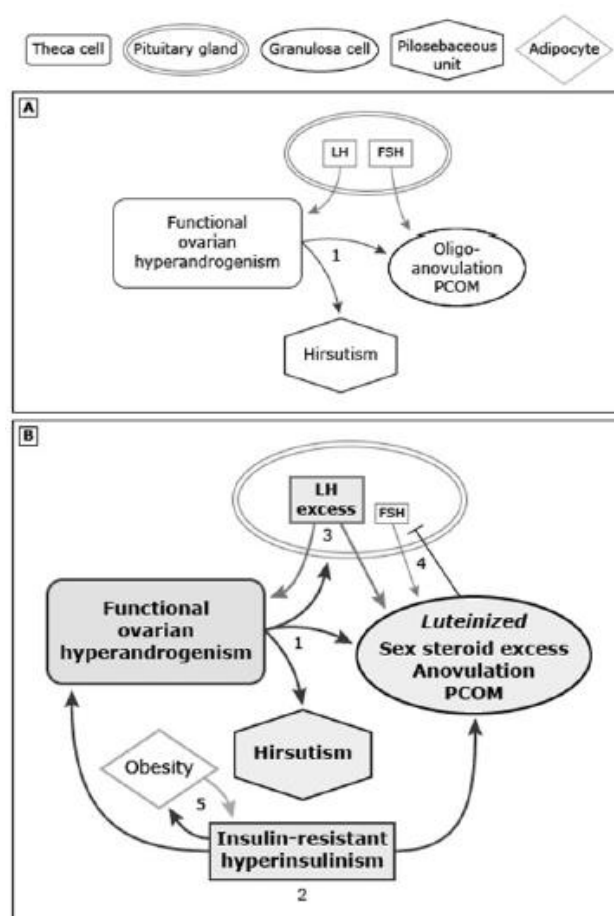
Bestetik, granulosako zelulak estrogenoen eta folikuluen garapenerako hazkuntza-faktoreen sintesiaz arduratzen dira. OPKSn, folikulu askoren garapen-prozesua martxan jartzen den arren, teka-zeluletan sortutako gehiegizko androgenoen ondorioz luteinizazio azkarra gertatzen da. Folikuluen garapen-prozesuaren etete horren ondorioz, ez da folikulu-dominanterik sortzen, OPKSn ematen den anobulazio eta obulutegiaren itxura-polikistikoaren oinarri izanik <sup>(4)</sup>.

Obulutegietako hiperandrogenismo primarioaz gain, sindromea pairatzen duten emakumeen % 50ak baino gehiagok intsulinarekiko erresistentziaren ondoriozko hiperintsulinemia dauka, zeina obesitatearekiko independentea den; izan ere, OPKS duten emakume argal zein obesoetan agertzen da. Gainera, intsulinarekiko erresistentzia hori zenbait ehunekiko selektiboa da; muskulu-eskeletikoa intsulinarekiko erresistentea den heinean, egoera konpentsatzeko asmoz ematen den hiperintsulinemiak gehiegizko eragina dauka bai obulutegietan eta baita gantz-ehunean ere <sup>(4,5)</sup>.

Horrela bada, hiperintsulinemiak obulutegietako hiperandrogenismo primarioa larriagotzen du. Izan ere, teka-zelulen LH-arekiko sentsibilizazioa areagotzen du, androgenoen ekoizpena handituz. Horrez gain, giltzurrun-gaineko guruinetako androgenoen sintesia ere estimulaten du eta gibelean, berriz, sexu-hormonen proteina-garraiatzailearen (SHBG) sintesia inhibitzen du. Guzti horren ondorioz, odoleko testosterona-askearen maila modu nabarmenean igotzen da <sup>(4,5)</sup>. **1. Irudian** ikus daitekeen bezala, esteroidogenesiaren asaldura eta intsulinarekiko erresistentziaz gain, badaude sindromearekin erlazionatuta dauden beste asaldura batzuk ere. Alde batetik, emakume horietan gonadotropinen hormona askatzailearen (GnRH) pulstu azkarrak direla eta, LH-aren gehiegizko jariatzea gertatzen da eta azken horrek, aldi



berean, obulutegietako androgenoen gehiegizko sintesia eragiten du. Dirudienez, GnRH eta LH-aren gehiegizko jariapen hori hiperandrogenismoak atzeraelikadura negatiboaren mekanismoa inhibitzearen ondoriozkoa da <sup>(4,5)</sup>. Bestetik, OPKS duten emakumeen % 50ak obesitatea dauka eta obesitatea ez dutenen herenak, gutxienez, ohikoa dena baino sabeleko gantz-kopuru handiagoa dauka. Dakigun bezala, obesitateak intsulinarekiko erresistentzia areagotzen du eta horrek, aldi berean, obulutegietako hiperandrogenismoa larriagotzen du <sup>(4)</sup>.



### 1. Irudia. OPKSren fisiopatologiaren eskema bateratua.

(A taula) Obulutegietako hiperandrogenismo funtzionala (OHF) OPKSn ikusten diren hiperandrogenismo, oligo-anovulazio eta obulutegi-polikistikoen eragile izan daiteke [1]. LH-aren estimulua androgenoen sintesirako beharrezkoa den arren, bestelako faktorerik gabe ez da nahikoa hiperandrogenismoa eragiteko.

(B taula) OPKSn ematen den hiperintulinemia OHF larriagotzeaz gain, granulosako zelulen luteinizazioa eta gantz-metaketa eragiten ditu [2]. Hiperandrogenemia LH-aren jaiapena areagotu eta azken horrek luteinizaturiko granulosako zeluletan estradiolaren sintesia eragiten du [3], FSH-aren jaiapena inhibituz [4]. Azkenik, obesitateak intsulinarekiko erresistentzia areagotzen du, aldi berean hiperintulinemia eta hiperandrogenemia larriagotuz [5].

*Rosenfield, Etiology and pathophysiology of PCOS in adolescents, UpToDate, 2018.*

### 3.3. KLINIKA

Klinikaren eragile nagusiak oligo-anobulazioa eta hiperandrogenismoa diren arren, OPKS sindrome bat izanik, klinikoki modu desberdinetan azaleratu daiteke. Ugalketa asaldurei dagokienez, garapen-prozesuan dauden folikuluen luteinizazio azkarra dela eta, ez da folikulu-dominante baten hautaketa gertatzen; hori dela eta, nahiz eta ekografia bidez obulutegiak periferikoki kokatuta dauden folikulu-antral eta preantralez beterik daudela ikusi, ez da obulaziorik gertatzen. Hortaz, OPKS duten emakumeek anobulazio horren ondoriozko oligo-amenorrea izaten dute. Era berean, anobulazioa dela eta, OPKS duten emakume askok antzutasun arazoak izaten dituzte, baita haurdunaldiko arazo gehiago ere <sup>(3,13,14)</sup>. Nerabeen artean, gainera, anobulazioak ziklo-irregularrak eragiteaz gain, gehiegizko hileroko-odoljarioak ere eragiten ditu, askotan anemiaren kausa izanik <sup>(15)</sup>.

Ohiko egoeran, behin obulazioa gertatu ondoren, gorputz-luteoa sortzen da, zeina progesterona ekoizteaz arduratzen den. Obulaziorik egon ezean, aldiz, ez da progesterona ekoiztuko duen gorputz-luteorik sortuko, estrogenoen nagusitasuna bermatuz. Estrogenoekiko esposizio kroniko horren ondorioz, endometrioko zelulek mitosirako seinalea jasoko dute uneoro, endometrioko hiperplasia eta endometrioko minbizia jasateko arriskua areagotuz <sup>(13)</sup>.

Hiperandrogenismoa, berriz, klinikoki hirsutismo eta aknearen bitartez adierazten da. Ugalkorrak diren emakumeen artean ikusten den asaldura endokrinologiko ohikoena izanik, emakume hauek arazo metabolikoak ere izaten dituzte. Goian aipatu den bezala, OPKS duten emakumeen % 50ak obesitatea dauka. Pentsa daiteke sindromean azaltzen diren intsulinarekiko erresistentzia eta 2 motako DM obesitatearen ondoriozkoak direla; baina, ikusi da ezaugarri horiek sindromea duten emakume obeso zein argaletan agertzen direla. Dislipemia ere ohikoa izaten da; izan ere, egindako ikerketa desberdinek OPKS duten emakumeek dentsitate altuko lipoproteinen (HDL) maila baxua eta, aldiz, dentsitate baxuko lipoproteina (LDL) eta triglizeridoen maila altuak dituztela erakutsi dute. Guzti horren ondorioz, gaixotasun kardiobaskularrak izateko arriskua nabarmen handiagoa da <sup>(3,13,14)</sup>.

Beraz, sindromearen klinika heterogeneoa dela eta, gaur egun lau fenotipo desberdintzen dira <sup>(3)</sup>:

- OPKS klasikoa: hiperandrogenismoa, oligo-anobulazioa eta obulutegi polikistikoak dituzten emakumeak.
- Anobulazio hiperandrogenemikoa: hiperandrogenismoa eta oligo-anobulazioa baino ez duten emakumeak.
- Obulatorioa den OPKS: hiperandrogenismoa eta itxura polikistikodun obulutegiak dituzten emakumeak.
- Hiperandrogenismorik ez duen OPKS: oligo-anobulazioa eta itxura-polikistikodun obulutegiak dituzten emakumeak.

Azkenik, aipatzekoa da sindrome honek eragin psikologiko ere baduela. Aldarte-arazoak populazio orokorrean ohikoak diren arren, ikusi da OPKS duten emakumeetan maiztasun handiagoz agertzen direla; horien artean antsietatea, depresioa eta elikadura-asaldurak nagusitzen dira <sup>(13,14)</sup>.

### 3.4. DIAGNOSTIKOA

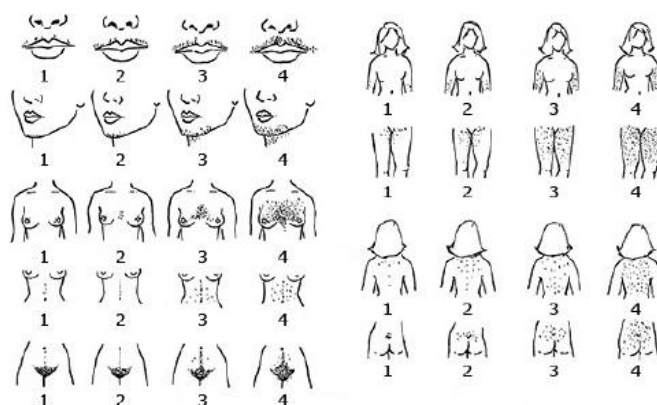
Obario polikistikoaren sindromearen susmoa ugalkorra den eta ziklo irregularrak edota hiperandrogenismoaren sintomak (aknea, hirsutismoa, etab.) dituen emakume ororen aurrean izan beharko litzateke; gainera, susmoa are handiagoa izan beharko litzateke aipaturiko sintoma horiez gain obesitatea izango balu <sup>(16)</sup>.

1935ean Stein eta Leventhalek sindromea lehenengo aldiz deskribatu zutenetik diagnostikorako kriterioak aldatuz joan dira. Horrela bada, Stein eta Leventhalek itxura polikistikoa zuten eta tamainaz handituta zeuden obulutegiak zenbait ezaugarri kliniko (aknea, hirsutismoa, gainpisua, amenorrea, etab.) zituzten emakumeekin lotu zituzten. 1990ean, berriz, *National Institutes of Health*-ek (NIH) proposatutako diagnostikorako kriterioek anobulazioa eta hiperandrogenismoaren adierazpen kliniko zein analitikoak kontuan hartzen zituzten, obarioaren itxura polikistikoa alde batera utziz <sup>(1)</sup>.

Gerora, 2003an, Rotterdameko kriterioak proposatu ziren, gaur egun erabiltzen direnak hain zuzen ere; proposatutako hiru kriterioetatik (anobulazio kronikoa, hiperandrogenismoa eta ekografia bidez baieztatutako itxura polikistikodun obarioak) bi betetzearekin nahikoa da diagnostikoa egiteko <sup>(1)</sup>. Hala ere, oso kriterio zehatzak

dira eta, zenbaitetan, adierazpen klinikoak ez dira kriterio horiek aplikatu ahal izateko haina adierazgarri <sup>(6,16)</sup>.

Hiperandrogenismoa, azalean, hirsutismo eta aknearen bitartez adierazten da. Hirsutismoa baloratzeko Ferriman-Gallwey eskala erabiltzen da (**2. Irudia**), 15etik gorako puntuazioa lortzeak hirsutismo nabarmen-larria adieraziz. Aknea, berriz, emakumearen adin-ginekologikoaren arabera baloratuko da; izan ere, nerabezaroan zehar aknea izatea ohikoa da <sup>(17)</sup>. Hiperandrogenismoaren biomarkatzaileei dagokienez, odoleko testosterona maila da adierazle nagusia <sup>(1,14,16)</sup>, OPKS duten emakumeen % 60-80an altu dagoelarik. Tipikoki bai testosterona totala eta baita askea ere altu egoten diren arren, diagnostikorako testosterona totalaren maila baino ez da erabiltzen <sup>(14,16)</sup>. Serumeko androgenoen neurketak, ordea, baditu bere mugak; hori dela eta, kasuen % 20-40an hiperandrogenemiarik agertzen ez den arren, horrek ez du OPKSren diagnostikoa baztertzen <sup>(6,14)</sup>.



## 2. Irudia. Ferriman-Gallwey eskala.

Androgenoekiko sentikorrak diren gorputzeko bederati atal horietako bakoitza 0-tik (ilerik ez) 4-ra (birilizazioa) bitarteko puntuazio bidez adierazten da; azkenik, guzti horien batuketa egiten da. Hirsutismoarako atalasea desberdina da arrazaren arabera, baina, orokorrean, 8-tik gorako emaitza hirsutismo bezala definitzen da.

*Barbieri, Diagnosis of PCOS in adults, UpToDate, 2017.*

Oligoanobulazioaren ondoriozko ziklo-menstrualaren asalduren balorazioari dagokionez, hasierako baheketa batean, ugalkorrak diren emakumeen artean amenorrearen bestelako ohiko kausak baztertu behar dira. Hori dela eta, haurdunaldia, anobulazioa eragin dezaketen gaixotasun kronikoak, hiperprolaktinemia eta hipotiroidismoa baztertu behar dira <sup>(5,14,17)</sup>.

Rotterdameko kriterioen arabera, OPKS definitzen duen hirugarren ezaugarria ekografia bidez itxura polikistikodun obarioak ikustean datza. Horren arabera, obario polikistiko bat horrela definitzen da: 2-9 mm arteko diametroa duten 12 folikulu edo gehiago izatea edota obulutegiaren bolumena 10 ml-tik gorakoa izatea (0,5 x luzera x zabalera x sakontasuna formularen bidez kalkulatu) <sup>(14,16)</sup>. Nerabeetan, ordea, ez da ekografia bidezko diagnostikoa egitea gomendatzen; izan ere, aro honetan zehar sindromea ez duten emakumeen artean ere obulutegiek itxura polikistikoa izatea ohikoa denez, ez litzateke fidagarria izango <sup>(17)</sup>.

### 3.5. TRATAMENDUA

Obario-polikistikoaren sindromearen tratamenduari dagokienez, helburu nagusiak hiperandrogenismoa eta hileroko-zikloaren asaldurak zuzentzea dira. Hori dela eta, lehen aukerako tratamendua estrogeno eta progesteronaz osaturiko aho-bidezko antisorgailuak erabiltzean datza <sup>(5,15,18)</sup>.

Farmako horien albo-ondorioak direla eta (zainetako tronboenbolismoa eta miokardioko infartu akutua izateko arriskua areagotzea, estrogenoen ondoriozko likido-erretentzioa, nerabeetan hazte-prozesuaren etetea, etab.), hiperandrogenismoaren sintomarik ez dutenen artean nahikoa da aho-bidezko progesteronaren zikloak ematea, zikloen erregulartasuna bermatuz <sup>(5,15,18)</sup>.

Hirsutismoaren tratamendurako lehen aukerako farmakoak antisorgailu konbinatuak izan arren, depilaziorako neurri kosmetikoak ere erabilgarriak izan daitezke. Gainera, hirsutismoaren larritasunaren arabera, zenbaitetan antisorgailuak farmako antiandrogenikoekin batera konbinatzea planteatu daiteke. Azkenik, obesitatea eta intsulinarekiko erresistentziari dagokionez, lehenik eta behin dieta eta ariketa-fisikoaren bidezko kontrola sustatu behar da eta, horrekin nahikoa ez izatekotan, metformina bezalako aho-bidezko antidiabetikoak planteatuko dira <sup>(5,15,18)</sup>.

Haurdun gelditzeko desioa duten emakumeen artean, obulazioaren indukziorako lehen-lerroko tratamendua klomifeno zitratoa edota letrozola dira. GMI 30 kg/m<sup>2</sup>-tik gora duten emakumeetan, berriz, lehenik eta behin ariketa-fisikoaren eta dietaren bidezko pisu-galera sustatu behar da; izan ere, zenbait ikerketek erakutsi dute pisuaren

% 5-10eko jaitsierak, egoera metabolikoa eta serumeko androgeno maila hobetzeaz gain, obulazioa berriz ere martxan jartzea ahalbidetzen duela <sup>(18)</sup>.

## **4. SINDROME METABOLIKOA**

Gaixotasun kardiobaskularrak eta 2 motako DM garatzeko arriskua areagotzen duten asaldura metabolikoen multzoari sindrome metabolikoa deritza. Sindrome horren ezaugarri nagusiak obesitatea, intsulinarekiko erresistentzia, hipertentsioa eta dislipemia dira. Prebalentziari dagokionez, diagnostikorako erabilitako kriterioen, arrazaren, adinaren, sexuaren eta maila sozioekonomikoaren arabera aldatzen da; Espainian, esaterako, sindrome metabolikoaren prebalentzia 18 urtetik gorakoengan % 21-30 bitartekoa da, adinak gora egin ahala prebalentzia ere igoz. Gainera, obesitatea eta bizitza sedentarioa direla eta, mundu-mailan sindromearen prebalentzia handitzen ari da <sup>(10-12)</sup>.

### **4.1. ETIOPATOGENIA**

Sindrome metabolikoaren jatorria guztiz argitu gabe dagoen arren, antza denez, bi osagai nagusik parte hartzen dute: alde batetik, gaixo horiek gehiegizko gantz-ehuna izaten dute, abdomenean eta erraien inguruan batez ere; eta, bestetik, gibel, muskulu eskeletiko eta gantz-ehunean ematen den intsulinarekiko erresistentzia izaten dute. Erraietan ematen den gehiegizko gantz-metaketaren ondorioz, egoera proinflamatorio kronikoa sortzen da; hori dela eta, intsulinaren eragina inhibitzeko gai diren zitokina proinflamatorioen askapena gertatzen da uneoro (IL-1, IL-6, IL-18, erresistina, PCR, etab.). Intsulinarekiko sentsibilitatea handitzen duen adiponektinaren sorrera, berriz, murriztuta dago <sup>(10)</sup>.

Intsulinarekiko erresistentziak, alde batetik, gantz-ehunean gantz-azidoak askatzea eragiten du eta, bestalde, gibelean triglizerido eta VLDL (oso dentsitate txikiko lipoproteina) partikulen sintesia areagotzen du, bai muskuluan eta baita gibelean ere gantza metatzea ahalbidetuz. Sortutako hipertriglizeridemiak HDL-aren osaera aldatzen du, lipoproteina horien kolesterol edukia jaitsiz. LDL partikuletan ere aldaketak gertatzen dira, partikula dentsu eta txikiagoak bihurtuz eta, beraz, haren gaitasun aterogenikoa handituz. Gainera, odoleko gantz-azidoen maila altuagoa izateak intsulinarekiko erresistentzia areagotzen du <sup>(10,12)</sup>.

Intsulinarekiko erresistentzia genetikoki determinatuta dagoen arren, obesitate-abdominalak, sedentarismoak, oxidazio-estresak eta zahartzeak erresistentzia hori sustatzen dute. Areako beta-zelulek, haien funtzioa mantentzeko gai diren bitartean, hiperintulinismo konpentsatzailea eragingo dute, glukidoen metabolismoa mantenduz. Beta-zelulen funtzioa kaltetzen den heinean, berriz, prediabetesa eta 2 motako DM ematen dira. Horrez gain, intsulinarekiko erresistentzia dagoen egoeretan, intsulinak fisiologikoki duen eragin baso-zabaltzailea blokeatzen den arren (oxido-nitriko sintetasa inhibitzearen ondorioz), giltzurrunetako sodioaren birxurgapena eta nerbio-sistema sinpatikoaren eragin estimulatzailea mantentzen dira, hipertentsioari bide emanez <sup>(10,12)</sup>.

## 4.2. KLINIKA

Sindrome metabolikoaren klinikari dagokionez, sindromearen definizioak adierazten duen bezala, gaixotasun kardiobaskularren eta 2 motako DM garatzeko arrisurfaktoreen multzo bezala adierazten da. Horrela bada, perimetro-abdominalaren handitzea, hipertentsioa, glukosaren metabolismo-asaldurak eta dislipemia dira sindromearen adierazpen kliniko nagusiak <sup>(10,12)</sup>. Horrez gain, gantz-gibelarekin, kolangiokartzinomarekin, giltzurrunetako gaixotasun kronikoarekin, obario-polikistikoaren sindromearekin eta baita loaren apnearen sindromearekin ere erlazionatua izan da <sup>(11)</sup>.

## 4.3. DIAGNOSTIKOA

Bai sindrome metabolikoaren definizioa eta baita diagnostikorako kriterioak ere aldakorrak dira erakundearen arabera (**1. Taula**); hala ere, *International Diabetes Federation*-ak (IDF) eta *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III*-ak (ATP III) proposatutakoak dira gehien erabili izan diren kriterioak <sup>(10-12)</sup>.

### 4.3.1. National Cholesterol Education Program ATP III-aren kriterioak

2001ean NCEP ATP III-ak proposatutako kriterioen ardatza gaixotasun kardiobaskularrak jasateko arriskua izan zen, intsulina eta glukosaren asaldurak alde batera utziz. Kriterio horiek 2005ean eguneratuak izan ziren, gaur egun NCEP ATP III

### 1. Taula. Sindrome metabolikoaren definizioen laburpen taula.

Definitions	WHO	NCEP-ATP III	IDF	EGIR	AACE	AHA/NHLBI	ATP III	JS 2009
Number of Criteria	Two or more of:	Three or more of:	Two or more of :	Two or more of:	Obesity and two or more of:	Three or more of:	Three or more of:	Three or more of:
Obesity	BMI > 30 and/or WHR > 0.9 (men), WHR > 0.85 (women)	WC ≥ 102 cm (men), WC ≥ 88 cm (women)	WC ≥ 94 cm men, WC ≥ 80 cm women	WC ≥ 94 cm (men, WC ≥ 80 cm (women)	WC ≥ 102 cm (men), WC ≥ 88 cm (women)	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	WC ≥ 102 cm (men), WC ≥ 88 cm (women)	Population- and country-specific definitions
Blood pressure mm Hg	≥ 140/90	≥ 130/85 or treatment	≥ 130/85 or treatment	≥ 140/90	≥ 130/85 or treatment	≥ 130/85 mm Hg or previous hypertension diagnosis	≥ 130/85 or treatment	≥ 130/85 or treatment
Dyslipidmia								
HDL-C	≥ 35 mg/dL (0.9 mmol/L) in men or ≥ 39 mg/dL (≥ 1.0 mmol/L) in women	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women, or treatment	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women, or treatment	≥ 39 mg/dL (1.0 mmol/L) or treatment	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women, or treatment	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women	≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, ≥ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women, or treatment
Triglycerides	≥ 178 mg/dL (2.0 mmol/L) or treatment	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or treatment	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or treatment	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or treatment	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or treatment	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or treatment
Glucose Intolerance or Fasting Plasma Glucose	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/l), DM, IGT, IR	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or T2D	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or T2D	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/L)	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/l), or treatment	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or T2D	≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or T2D

Karratuaren barruan gaur egun diagnostikorako erabiltzen diren kriterio nagusiak. BMI: gorputz-masa indizea; JC: aholku bateratua; DM: diabetes mellitusa; EGIR: European Group against Insulin Resistance; HDL-C: HDL kolesterola; IDF: International Diabetes Federation; IGT: glukosarekiko intolerantzia; IR: intsulinarekiko erresistentzia; NCEP ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; AHA/NHLBI: The American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute; JS: adierazpen bateratua; T2 D: 2 motako diabetes mellitusa; WC: gerri-zirkunferentzia; WHO: Munduko Osasun Erakundea; WHR: gerri-aldaka proportzioa.

*J Cardiovasc Thorac Res, 2018, 10 (2), 56-69.*



kriterioek sindrome metabolikoa jarraian adierazten diren bost kriterioetatik hiru betez definitzen dutelarik <sup>(11,12)</sup>.

- Perimetro abdominala  $\geq 102$  cm izatea gizonezkoetan eta  $\geq 88$  cm emakumezkoetan.
- Serumeko triglizerido maila  $\geq 150$  mg/dl izatea edo hipertriglizeridemiaren kontrolerako tratamendu farmakologikoa hartzea.
- HDL-kolesterolaren maila  $< 40$  mg/dl izatea gizonezkoetan eta  $< 50$  mg/dl emakumezkoetan edo HDL-kolesterolaren maila baxuen kontrolerako tratamendu farmakologikoa hartzea.
- Presio-arteriala  $\geq 130/85$  mmHg izatea edo hipertentsioaren kontrolerako tratamendu farmakologikoa hartzea.
- Baraurik neurturiko gluzemia  $\geq 100$  mg/dl izatea edo hipergluzemiaren kontrolerako tratamendu farmakologikoa hartzea.

#### **4.3.2. International Diabetes Federation-aren kriterioak**

Definizio horren arabera, obesitate-abdominala oinarrizko kriterioa da, etnia eta arrazaren arabera perimetro-abdominalaren atalase desberdinak proposatu direlarik; esaterako <sup>(10-12)</sup>:

- Europako gizonezkoetan perimetro-abdominala  $\geq 94$  cm izatea eta Europako emakumezkoetan  $\geq 80$  cm izatea.
- Asia hegoaldeko eta hego-ekialdeko gizonezkoetan perimetro-abdominala  $\geq 90$  cm izatea eta emakumezkoetan  $\geq 80$  cm izatea.
- Japoniako gizonezkoetan perimetro-abdominala  $\geq 90$  cm izatea eta emakumezkoetan  $\geq 80$  cm izatea.

IDF-aren kriterioen arabera, obesitate-abdominalaz gain, gutxienez jarraian adierazitako kriterioetatik bi bete behar dira sindrome metabolikoaren diagnostikoa egin ahal izateko <sup>(10-12)</sup>:

- Serumeko triglizerido maila  $\geq 150$  mg/dl izatea edo hipertriglizeridemiaren kontrolerako tratamendu farmakologikoa izatea.

- HDL-kolesterolaren maila  $<40$  mg/dl izatea gizonaekoetan eta  $<50$  mg/dl emakumezkoetan edo HDL-kolesterolaren maila baxuen kontrolerako tratamendu farmakologikoa izatea.
- Presio-arteriala  $\geq 130/85$  mmHg izatea edo hipertentsioaren kontrolerako tratamendu farmakologikoa izatea.
- Gluzemia baraurik  $\geq 100$  mg/dl izatea edo aldez aurretik 2 motako DMren diagnostikoa izatea.

#### **4.4. TRATAMENDUA**

Sindrome metabolikoaren tratamenduaren helburua gaixotasun kardiobaskularrak eta 2 motako DM pairatzeko arrisku faktoreen kontrola da <sup>(18)</sup>. Sindromearen oinarri diren obesitate eta sedentarismoari aurre egiteko asmoz, lehen aukerako terapia gaixo horietan bizimodu aldaketa egitea da, dieta-aldaketa eta ariketa-fisikoaren areagotzea sustatuz <sup>(10-12)</sup>.

##### **4.4.1. Bizi-estiloaren aldaketa**

Goian aipatu den bezala, pisu-galera eta ariketa-fisikoaren areagotzea helburu dituen bizi-estiloaren aldaketa da sindrome metabolikoaren lehen aukerako tratamendua; izan ere, pisuaren % 7-10 galtzeak sindrome metabolikoaren osagai guztiak hobetzen dituela ikusi da, diabetesa jasateko arriskua murriztuz. Dieta eta ariketa-fisikoaz gain, pisu-galera optimoa lortzeko asmoz, zenbaitetan laguntza farmakologikoa ere beharrezkoa izaten da <sup>(10-12)</sup>.

Dietari dagokionez, hipokalorikoa den (1200-1600 kcal/egun) eta gantz-ase eta kolesterol gutxi dituen dieta jarraitu behar dute; horrez gain, indize-gluzemiko baxua eta zuntzean-aberatsak diren elikagaiak kontsumitzeak gluzemia eta dislipemiaren kontrol hobea ahalbidetzen du. Ariketa-fisikoaren kasuan, berriz, gida gehienetan neurrizko ariketa-fisiko egitea gomendatzen da, astean bost egunetan gutxienez 30-45 minutuko saioak eginez <sup>(10-12)</sup>.

#### **4.4.2. 2 motako diabetesaren prebentzioa**

Arestian aipatu den bezala, diabetesaren prebentziorako ere, lehen aukerako tratamendua bizi-estiloaren aldaketa da; izan ere, dieta eta ariketa-fisikoaren bidez, askok gluzemiaren kontrol egokia lortzen dute. Horrekin nahikoa ez den kasuetan, aho-bidezko antidiabetikoak preskriba daitezke <sup>(10-12)</sup>.

#### **4.4.3. Arrisku-kardiobaskularraren prebentzioa**

Arrisku kardiobaskularraren kontrolerako hipertentsioa, diabetesa eta dislipemia tratatzeaz gain, gehiegizko alkohol-kontsumoa eta tabakoa ekiditea azpimarratu behar dira. Diabetesarekin gertatzen den bezala, dieta eta ariketa-fisikoarekin nahikoa ez bada, hipolipemiantek (estatinak, fibratoak, etab.) eta hipotentsoreak (AEBI eta ARA-II-ak batez ere) erabiltzen dira <sup>(10-12)</sup>.

### **5. ZER ERLAZIO DAGO BI SINDROME HORIEN ARTEAN?**

Goian aipatu den bezala, OPKS duten emakumeek hipertentsioa, dislipemia, intsulinarekiko erresistentzia, glukosarekiko intolerantzia, obesitatea eta diabetesa izan ohi dituzte. Hori dela eta, OPKS duten emakumeek sindrome metabolikoa eta horren ondoriozko gaixotasun kardiobaskularrak pairatzeko joera handia izaten dute <sup>(16,19)</sup>. Hallajzadeh-ek egindako meta-analisi batean sindrome metabolikoaren prebalentzia OPKS duten emakumeen artean % 26,30ekoa (CI % 95: 23,68-28,93) dela estimatu da, sindrome metabolikoaren diagnostikorako erabiltzen diren kriterio desberdinak kontutan hartuz <sup>(19)</sup>.

Meta-analisi berdinean OPKS eta sindrome metabolikoaren arteko erlazioa Odds Ratioa (OR) erabiliz aztertu da, OPKS duten emakumeen artean sindrome metabolikoa garatzeko probabilitatea bi aldiz altuagoa dela ikusiz (OR 2,09; CI % 95: 1,67-2,60). Hala ere, sindrome metabolikoaren prebalentzia orokorra OPKS duten emakumeen artean sindrome metabolikoaren diagnostikorako erabilitako kriterioen arabera asko aldatzen dela frogatu da ikerketa horretan. Jarraian, OPKS duten emakumeen artean ikusten diren arrisku-kardiobaskularrerako faktore garrantzitsuenak aztertuko dira banan-banan <sup>(19)</sup>.

## 5.1. OBESITATEA

OPKS duten emakumeen artean obesitatearen ( $GMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) prebalentzia zehatza ezagutzen ez den arren, kalkulatu da emakume horien % 50ak obesitatea daukela eta, horrez gain, argalak diren emakumeen herenak gantz-abdominalaren kantitate handiagoa daukela <sup>(3,4,13)</sup>. Hallajzadeh-en lanean sindrome metabolikoaren osagai desberdinen prebalentzia aztertu da, horien artean gerri-zirkunferentzia handituaren prebalentzia %52,23koa izanik OPKS duten emakumeen artean <sup>(19)</sup>.

Ez dago argi zein den obesitatearen prebalentzia hain altua izateko arrazoia, baina obesitateak, batez ere obesitate-abdominalak, OPKSn ematen diren asaldura metaboliko eta ugaltze-asaldurak okertzen dituela ikusi da <sup>(1,4,20)</sup>. Zehatzago esanda, alde batetik, obesitateak obulutegietako hiperandrogenismo funtzionalaren larritasuna areagotzeaz gain, sexu-hormonen globulina garraiatzailearen maila murrizten du, hiperandrogenemiari bide emanez. Bestetik, metabolismoaren ikuspuntutik, obesitateak sindrome metabolikoa, insulinarekiko erresistentzia, glukosarekiko intolerantzia edota 2 motako DM (bai helduetan eta baita nerabeetan ere) eta dislipemia garatzeko arriskua areagotzen du <sup>(20,21)</sup>. Beraz, adipositateak garrantzi handia du OPKS garapenean <sup>(19,21)</sup>.

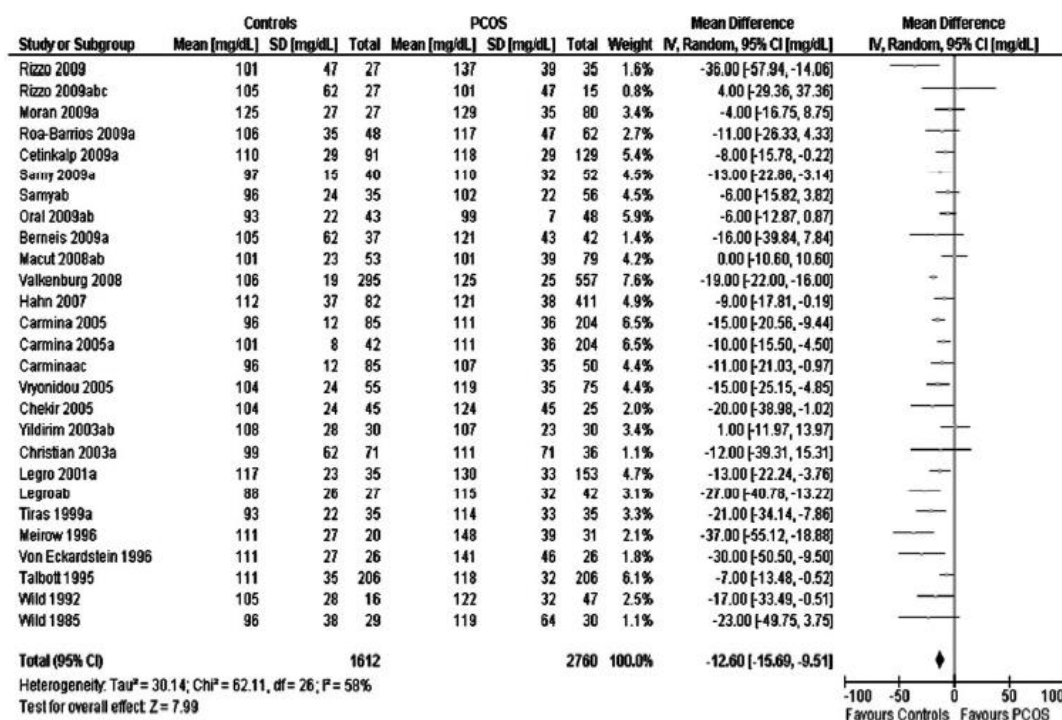
Guzti hori kontutan hartuz, bai Endokrinologiako Elkarteak bere “Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome” izeneko gida-klinikoan, OPKSren diagnostikoa duten nerabe eta helduetan, obesitatearen baheketarako bisita bakoitzean GMIREn kalkulua eta gerri-zirkunferentziaren neurketa egitea gomendatzen du, gomendioaren ebidentzia maila neurritzkoa izanik <sup>(21)</sup>. RCOG-en (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) “Long-term consequences of polycystic ovary syndrome” gidaren arabera, berriz, obesitatearen baheketa egitea C graduko gomendio bezala adierazten da <sup>(22)</sup>.

Hala ere, GRADE metodoan oinarritutako 2018ko OPKSren ebaluazio eta maneiorako gida internazionalak ebidentzia handiz gomendatzen du OPKSren diagnostikoa duen emakume orori gaixotasun kardiobaskularrak garatzeko arrisku faktoreen kontrola egitea, horien artean obesitatea egonik. Azken horretarako, gutxienez 6-12 hilabetetik behin gerri-zirkunferentziaren neurketa eta GMIREn kalkulua egitea gomendatzen du <sup>(23)</sup>.

## 5.2. DISLIPEMIA

Ikerketa askok erakutsi dute dislipemiaren prebalentzia OPKS duten emakumeen artean % 70ekoa dela, asaldura metabolikoen adierazle ohikoena bihurtuz (17,19,21). Ikertzaile batzuen ustez OPKSn ikusten den dislipemia zirkulazioko gehiegizko androgeno kantitatearen ondoriozkoa da. Pirwany-ren arabera, berriz, asaldura-metabolikoek erlazio estuagoa daukate adipositate eta intsulinareneko metabolismoarekin hiperandrogenemiarekin baino (19).

Hallajzadeh-en lanean, esaterako, ikusi da triglizeridoen maila altuagoa izatearen prebalentzia handiagoa dela OPKS duten emakumeen artean; HDL-kolesterolari dagokionez, aldiz, sindromea pairatzen ez duten emakumeetan baino maila baxuagoan agertzen da (19).



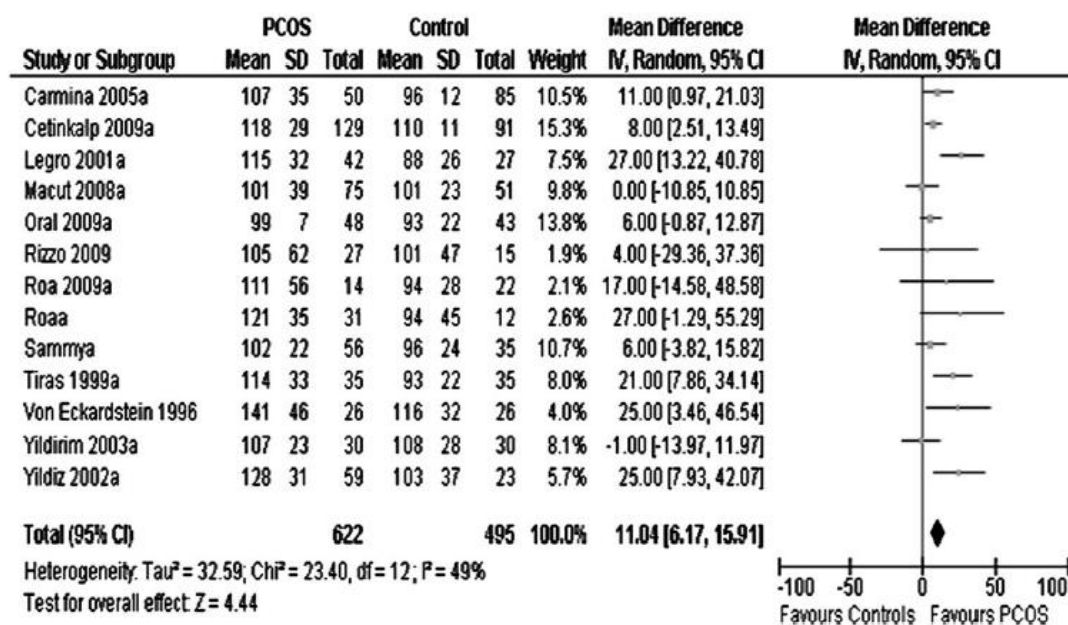
3. Irudia. LDL kolesterolareneko desberdintasunaren forest plot-a, mg/dl-tan adierazita. "a" hizkiak GMI parekatuta duten ikerketak adierazten dira; "b" hizkiak obesitate ez dutenak adierazten dira; "c" hizkiak fenotipo obulatorioa duten emakumeak kontrolarekin alderatzen dituzten azterketak adierazten dira.

Wild. Dyslipidemia in PCOS. Fertil Steril 2011.

Wild-ek 2011an argitaratutako meta-analisiaren arabera, berriz, OPKS zuten emakumeen artean triglizeridoen maila 26,39 mg/dl (CI % 95 17,24-35,54) altuagoa

zen; LDL kolesterolari dagokionez, 12,60 mg/dl (CI % 95 9,51-15,69) (**3. Irudia**) altuagoa izan zen; ez-HDL kolesterolaren kasuan ere, 18,82 mg/dl (CI %95 15,53-22,11) altuagoa izan zen; eta, azkenik, HDL kolesterolaren maila 6,41 mg/dl (CI %95 3,68-9,14) baxuagoa zela ikusi zen; hau da, perfil lipidikoa esanguraz aldatzen da OPKS duten emakumeen eta ez dutenen artean. Gainera, Wild-en meta-analisan lipidoen alderaketa GMI parekatuz ere aztertu zen. Azken horretan, LDL-kolesterola 9,24 mg/dl (CI %95 6,10-12,39) altuagoa eta ez-HDL kolesterola 16,28 mg/dl (CI 95% 13,70-18,85) altuagoa zirela ikusi zen <sup>(24)</sup>.

OPKS duten emakumeen artean, dislipemia emakume gazte eta argaletan ere ikusi da; izan ere, kontrolekin alderatuta, OPKS duten emakume argalek LDL eta VLDL maila altuagoak eta HDL maila baxuagoak dituztela ikusi da <sup>(20)</sup>. Horren adibide dira **4. Irudian** adierazten diren datuak. Horrez gain, nahiz eta OPKS duten zenbait emakumek perfil lipidiko normala duten, arrisku kardiobaskular handiagoa dute; izan ere, GMI edozein izanda ere, OPKS duten emakumeek ez-HDL kolesterolaren maila altuagoak dituztela ikusi da <sup>(20,24)</sup>.



**4. Irudia.** LDL kolesterolaren desberdintasuna adierazten duen forest plot-a. LDL maila OPKS duten emakumeetan vs. kontroletan (mg/dl-tan adierazita), GMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> duten emakumeen artean.

Wild. Dyslipidemia in PCOS. Fertil Steril 2011.

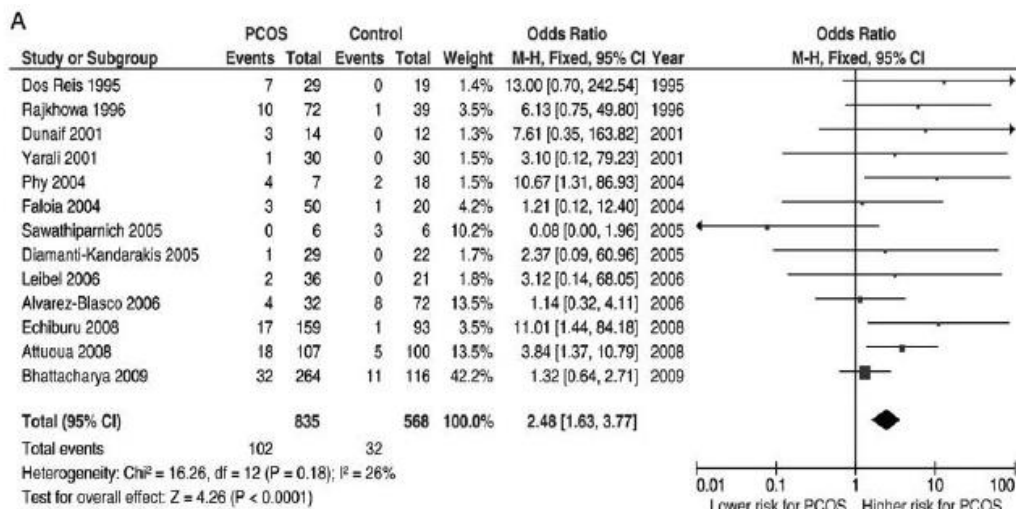
Beraz, kolesterol eta triglizerido maila altuek gaixotasun kardiobaskularrerako progresioa ahalbidetzen dutenez, horien mailak kontrolpean edukitzea gaixotasun kardiobaskularren prebentzio primarioarako baliagarria izango da <sup>(24)</sup>. Horrela bada, bai Endokrinologiako Elkartearen gidak eta baita RCOG-en gidak ere, beste batzuen artean, dislipemiaren baheketarako perfil lipidiko osoa aztertzea gomendatzen dute; hau da, kolesterol-totala, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola eta triglizeridoak aztertzea gomendatzen da. Aipatzekoa da gidaren arabera gomendio horren ebidentzia maila aldatu egiten dela, Endokrinologiako Elkartearen arabera ebidentzia baxukoa izanik eta gainontzeko giden arabera, berriz, ebidentzia altua duen gomendioa izanik <sup>(21-23,25)</sup>.

Hala ere, obesitatearekin gertatzen zen bezala, GRADE metodoan oinarritutako 2018ko gida internazionalaren arabera, dislipemia gaixotasun kardiobaskularren garapenerako arrisku faktore izanik, ebidentzia handiz gomendatzen du perfil lipidiko osoaren azterketa egitea, batez ere gainpisua edota obesitatea duten emakumeetan. Kontrol horren maiztasunari dagokionez, hiperlipidemiaren eta arrisku kardiobaskular osoaren araberakoa izango da <sup>(23)</sup>.

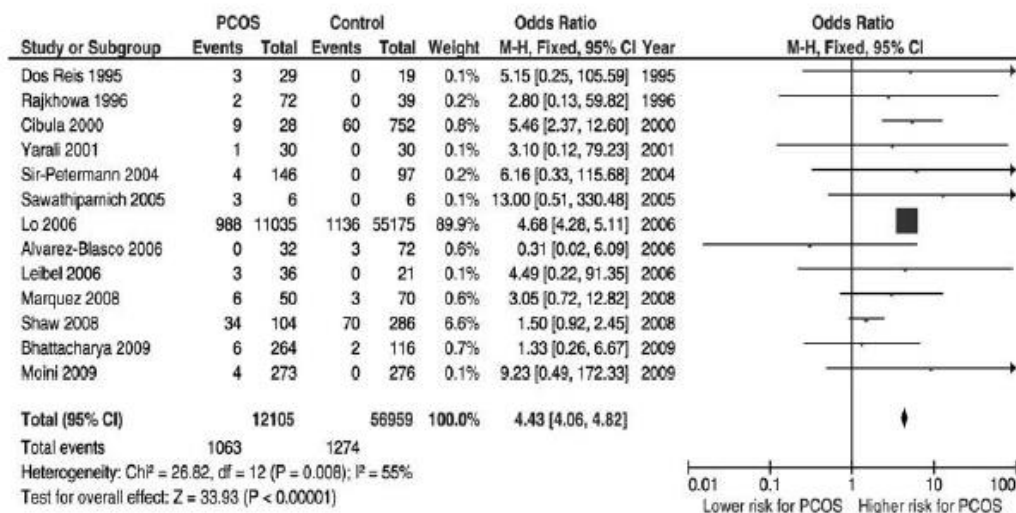
### 5.3. GLUKOSAREKIKO INTOLERANTZIA ETA DIABETESA

*American Diabetes Association*-aren arabera, OPKS 2 motako DM garatzeko arrisku faktore aldaezina da. Izan ere, OPKS duten emakumeek glukosarekiko intolerantzia eta 2 motako DM garatzeko arrisku handiagoa daukate, adipositatea, gantz-ehunaren distribuzioa eta androgeno maila edozein izanda ere <sup>(17,20)</sup>. Zehatzago esanda, OPKSren diagnostikoa egiteak 2 motako DM garatzeko arriskua 5-10 aldiz areagotzen du <sup>(21)</sup>.

Intsulinarekiko erresistentzia OPKS duten emakume argalen % 75ean ikusten da eta obesitatea duten emakumeetan, berriz, insulinarekiko erresistentziarekiko prebalentzia % 90era arte igotzen da <sup>(17,20)</sup>. Moran-ek egindako errebisio-sistematiko eta meta-analisan ikusi da glukosarekiko intolerantziaren (OR 2,48; CI % 95: 1,63-3,77) eta 2 motako DMren (OR 4,43; CI % 95: 4,06-4,82) prebalentzia altuagoak direla OPKS duten emakumeen artean (**5. eta 6. Irudiak**) <sup>(25-27)</sup>.



**5. Irdia. Glukosarekiko intolerantziaren prebalentzia adierazten duen meta-analisia. Moran, Impaired glucose tolerance, DM2 and metabolic syndrome in PCOS, Human Reproduction Update, 2010.**



**6. Irdia. 2 motako diabetesaren prebalentzia adierazten duen meta-analisia. Moran, Impaired glucose tolerance, DM2 and metabolic syndrome in PCOS, Human Reproduction Update, 2010.**

Gainera, errebisio berdinean emakume argalekin ( $GMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) egindako azpitaldearen azterketan ere ikusi da glukosarekiko intolerantziaren (OR 3,22; CI % 95: 0,46-3,72) eta sindrome metabolikoaren (OR 3,00; CI % 95: 1,30-6,93) prebalentziak handiagoak direla OPKS duten emakumeetan; 2 motako DMri dagokionez, aldiz, ez dago OPKS duten emakume argalen artean haren prebalentzia konparatzen duen ikerketa eguneraturik <sup>(26,27)</sup>. Hori dela eta, uste da sindromea duten



emakumeek jasaten duten intsulinarekiko erresistentzia hori intrintsekoa dela, GMIrekin zerikusirik ez duela hain zuzen ere <sup>(4)</sup>. Horrez gain, Danimarkan egindako ikerketa batean ere, 2 motako DM OPKS duten emakumeetan kontrolatan baino 4 aldiz prebalenteagoa dela ikusi da eta, gainera, populazio orokorrean baino 4 urte lehenago diagnostikatzen dela <sup>(28)</sup>.

Badirudi intsulinarekiko erresistentzia nerabezaroan zehar ezartzen dela eta denborak aurrera egin ahala, erresistentzia hori geroz eta nabarmenagoa bilakatzen dela, azkenean, diabetesa garatu arte <sup>(3)</sup>. Izan ere, nerabeetan egindako bi serietan, ikusi zen, alde batetik, diabetesaren prebalentzia % 2koa zela diagnostikorako glukemia-basala erabiliz gero; eta, bestetik, aho-bidezko gainkarga bidez neurtutako seriean diabetesaren prebalentzia % 8koa zela <sup>(17)</sup>.

Gainera, ikusi da, urtero, glukosa maila egokia duten emakumeen artean % 2ak baino gehiagok 2 motako DMerako progresioa egiten duela; glukosarekiko intolerantzia dutenen artean, berriz, % 16ak garatzen du 2 motako DM <sup>(20)</sup>. Horren adibide da 34 hilabetetan zehar jarraitutako OPKS zuten 25 emakumerekin egindako ikerketa, zeinetan aho-bidezko glukosa-gainkarga testean, urtetik-urtera, glukosa mailaren batz-besteko igoera 9 mg/dl-koa zela ikusi zen <sup>(17)</sup>.

Arestian aipatu den bezala, intsulinarekiko erresistentzia OPKSn zenbait ehunekiko espezifikoa da intsulinaren efektu metabolikoei dagokienez <sup>(4,7)</sup>. Muskulu-eskeletikoa, esaterako, intsulinarekiko erresistentea den bitartean, konpentsatorioki ematen den hiperintsulinemiak gehiegizko eragina dauka bai obulutegian eta baita gantz-ehunean ere <sup>(4)</sup>. Obulutegian, adibidez, intsulinak teka-zeluletako androgeno jariapena estimulatzen duen bitartean (LH-arekiko erantzuna areagotuz), gibelego SHBG sintesia inhibitzen du, androgeno askeen maila altuagoa izanik <sup>(2)</sup>.

Bestalde, OPKS duten emakumeen ehun-adiposoak egitura aberrantea duela ikusi da; izan ere, adipozitoak hipertrofikoak dira eta nerbio-sistema sinpatikoak gantz-abdominalean jarduera asaldatua dauka. Gantz-ehunean ematen den aldaketa hori baskularizazioaren murrizketa batekin batera adierazten da, ehun-adiposoaren hipoxia eta inflamazioa eraginez; inflamazio kroniko hori, aldi berean, intsulinarekiko erresistentzia lokal eta sistemikoarekin erlazionatua izan da <sup>(1,17)</sup>. OPKSn ematen den gantz-ehunaren disfuntzioaren etiologia zehatza ezagutzen ez den arren, badirudi

androgenoek karbohidrato eta lipidoen metabolismoan, oxidazio-estresean eta adipozitoen heltze prozesuan parte hartzen duten entzima eta proteinen adierazpena areagotuz, adipozitoen hipertrofia eragin dezaketela. Beraz, amaigabeko ziklo bat izango litzateke <sup>(1)</sup>.

Hortaz, behin OPKS diagnostikoa eginda dagoela, intsulinarekiko erresistentziaren baheketa egin beharko litzateke, OPKS glukosarekiko intolerantzia eta 2 motako DM garatzeko arrisku faktorea baita <sup>(17,21)</sup>. Nahiz eta hiperintsulinemia gertatu, ohiko praktikan ez da gomendatzen intsulina maila neurtzea, ez baitu ebidentzia nahikorik <sup>(26)</sup>.

Horrela bada, OPKSren maneirako gida gehienek sindromearen diagnostikoa duten emakume guztiei (bai nerabe eta baita helduei ere; bai gainpisua dutenei eta baita pisu egokia duten emakumei ere) glukosarekiko intolerantziaren eta 2 motako DMren baheketa egitea gomendatzen dute <sup>(21-23,25,29)</sup>. Baheketa horretarako test egokiena zein den zalantzan dagoenez, baraurik neurturiko gluzemia, hemoglobina glikosilatua (HbA1c) edota aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa erabil daitezke.

Aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa garestiagoa izan daitekeen arren, 2018ko gida internazionalak ebidentzia handiz gomendatzen du diabetesaren garapenerako arrisku handia dagoen kasuetan (GMI >25 kg/m<sup>2</sup>, glukosarekiko intolerantziaren aurrekariak edo haurdunaldiko diabetesarenak, 2 motako DMren aurrekari familiarak, hipertentsioa, etab.) test hori aurrera eramatea, gutxienez, OPKSren diagnostikoaren momentuan. Baheketa hori hiru urtetik behin errepikatzea gomendatzen da, baheketaren maiztasuna handituz hurrengo kasu hauetan: hasierako baheketan asaldurak agertzen badira edota periodo horretan zehar diabetesaren sintomak agertu edo GMI handitzen badira <sup>(21-23,29)</sup>.

Aho-bidezko glukosa-gainkarga egiteko ezintasuna baldin badago, Endokrinologiako Elkarteak hemoglobina-glikosilatua (HbA1c) determinatzea gomendatzen du, nahiz eta neurketa horren ebidentzia maila baxua den; izan ere, HbA1c-aren determinazio hutsa egiteak ez dauka sentikortasun nahikorik glukosarekiko intolerantziaren diagnostikoa egiteko <sup>(21)</sup>.

Azkenik, haurdunaldiko diabetesari dagokionez, “2018ko OPKSren maneirako gida internazionalak” OPKS duten eta haurdun geratu nahi duten edota ugalkortasun-

tratamendua jasoko duten emakumeetan aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa egitea gomendatzen du, ebidentzia handiko gomendioa izanik. Testa haurdun geratu baino lehen egiten ez bada, haurdunaldiko 20. astea baino lehen egitea gomendatzen da edo, bestela, OPKS duten emakume guztietan haurdunaldiko 24-28 asteen bitartean egitea gomendatzen da <sup>(23)</sup>.

#### **5.4. HIPERTENTSIO ARTERIALA**

Ikusi da OPKS duten emakumeen artean hipertentsioaren prebalentzia handiagoa dela sindromea ez duten emakumeekin alderatuz gero. Izan ere, 28-33 urte bitarteko 8612 emakumerekin egindako ikerketa-longitudinal batean ikusi zen OPKS zuten emakumeen artean hipertentsioaren prebalentzia % 5,5ekoa zela eta sindromea ez zuten emakumeen artean, berriz, % 2koa baino ez, bien arteko aldea estatistikoki esanguratsua izanik ( $p < 0,001$ ) <sup>(20)</sup>.

Hipertentsioa gaixotasun kardiobaskularren garapenerako arrisku faktoreenez, gida gehienek presio arterialaren kontrol periodikoak egitea gomendatzen dute <sup>(21-23,25)</sup>. Kontrol horren maiztasuna gida batetik bestera aldatzen den arren, GRADE metodoan oinarritutako 2018ko gida internazionalak ebidentzia handiz gomendatzen du presio arterialaren kontrola gutxienez urtean behin egitea OPKS duten emakume guztietan <sup>(23)</sup>.

#### **5.5. GAIXOTASUN KARDIOBASKULARREN GARAPENERAKO BESTE ARRISKU FAKTOREAK**

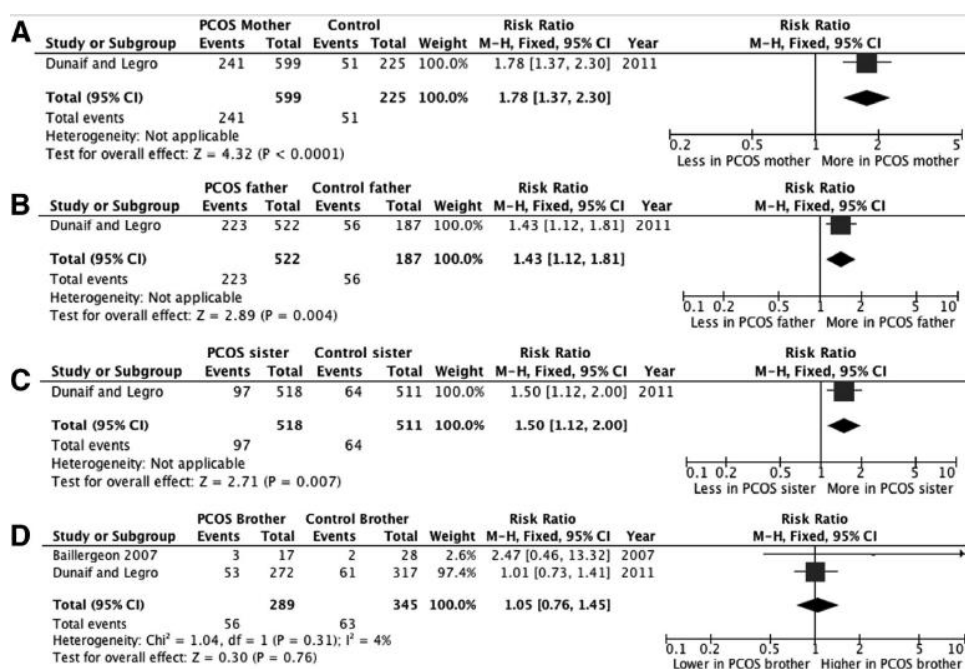
Gaixotasun-kardiobaskularrak dira OPKS duten emakumeen artean ikusten den heriotza-kausa nagusienetarikoa bat. Goian aipaturiko arrisku-faktoreez gain, emakume horiek disfunzio kardiobaskular goiztiarra (endotelioko disfunzioa, arterietako zurruntasuna, plakak eta arteria koronarioen kaltzifikazioa) jasaten dutela ikusi da, zeina intsulinarekiko erresistentzia eta obesitatearekin erlazionatu izan den <sup>(22)</sup>.

Sindrome metabolikoaren osagai diren arrisku-faktoreez gain, OPKS duten emakumeen artean badaude gaixotasun-kardiobaskularren garapenerako bestelako arrisku-faktore batzuk ere: gaixotasun-kardiobaskularren aurrekari familiarak izatea, erretzea eta loaren-apnea buxatzailea izatea besteak beste <sup>(21)</sup>.

Loaren apnea-buxatzaileari dagokionez, 2012. urtean argitaratutako ikerketa batean ikusi zen OPKS zuten emakumeek loadiko buxatze-apnea jasateko arrisku handiagoa zutela kontrolekin alderatuz (% 47 vs. % 15,  $p < 0,01$ ); hala ere, GMIren arabera azterketa egitean ikusi zen loaren buxatze-apnea garatzeko arriskua antzekoa zela sindromea zutenen eta ez zutenen artean, bi kasuetan prebalentzia handiagoa izanik GMI handiagoa zutenen artean <sup>(30)</sup>. Hori dela eta, 2018ko gida internazionalak “Berlin galdetegia” erabiltzea gomendatzen du loaren buxatze-apnearen sintomen detekziorako eta, positiboa den kasuetan, espezialista batengana deribatzea gomendatzen du. Diagnostiko goiztiarrak, ordea, ez du arrisku kardiobaskularraren prebentziorako eragin nabarmenik <sup>(23)</sup>.

## 5.6. ERAGIN FAMILIARRA

OPKS pairatzeko suszeptibilitate genetikoa egoteaz gain (izan ere, OPKS duten emakume premenopausikoen % 40ak hiperandrogenemia duen ahizpa dauka), sindromearekin erlazionaturik dauden asaldura metabolikoen agregazio-familiarra ere badagoela ikusi da. Bulent-ek egindako 14 ikerketa-konparatiboren errebisio-sistematiko eta meta-analisi batean OPKS duten emakumeen lehen-mailako familia-kideen artean asaldura metabolikoak pairatzeko arriskua handiagoa dela ikusi da <sup>(31)</sup>.



**7. Irudia. Sindrome metabolikoaren prebalentzia OPKS duten emakumeen familia-kideengan.** Sindrome metabolikoaren prebalentzia OPKS duten emakumeen ama (A), aita (B), ahizpa (C) eta anaiengan (D), kontrolekin alderatuta. *Yilmaz. Metabolic disturbances in PCOS relatives. Fertil Steril 2017.*

Meta-analisi horretan, esanguraz demostratu da OPKS duten emakumeen guraso eta anai-arrebetan asaldura metabolikoen prebalentzia handiagoa dela. Izan ere, banan-banan aztertuz, sindrome metabolikoaren prebalentzia guraso eta ahizpen artean handiagoa dela ikusi da (**7. Irudia**); hipertentsioa, berriz, aita eta anai-arreben artean ikusi da gehiagotan; eta, dislipemiari dagokionez, gurasoen artean prebalenteagoa dela ikusi da. Gainera, asaldura metaboliko horien adierazle diren aldaketa analitiko nagusiekin egindako konparaketan ere ikusi da agregazio familiarra dagoela; izan ere, kontrolekin alderatuz gero, presio-arterial sistolikoa (ama eta anai-arrebengan), kolesterol totala (ama eta ahizpengan), LDL-kolesterol (ama eta ahizpengan) eta triglizeridoak (ama eta ahizpengan) esanguraz altuagoak direla ikusi da <sup>(31)</sup>. Horrez gain, nahiz eta Bulent-en lanean azertua ez izan, OPKS duten emakumeen lehen-graduako familiarren artean 2 motako DMren prebalentzia ere altuagoa da <sup>(13,17,21)</sup>.

Beraz, meta-analisi honek iradokitzen du OPKS duten emakumeen guraso eta anai-arrebek sindrome metabolikoa, hipertentsioa eta dislipemia pairatzeko arrisku altuagoa dutela. Hori dela eta, OPKSren diagnostikoa egiteak, diagnostikatuak izan diren emakume horietan ez ezik, lehen-graduako familia-kideen artean asaldura metabolikoen baheketa egitearen beharra aditzera ematen du, ama eta ahizpen kasuan batez ere <sup>(31)</sup>.

## 6. ONDORIOAK

Beraz, ikusirik OPKS duten emakumeek sindrome metabolikoa eta gaixotasun kardiobaskularrak garatzeko arrisku handiagoa daukatela, GRADE metodoan oinarrituta dagoen “2018ko OPKSren ebaluazio eta maneiorako gida internazionalak” ebidentzia handiz demostratu du OPKSren jarraipenean gaixotasun kardiobaskularren garapenerako arrisku-faktoreen baheketa-sistema bat aurrera eraman beharko litzatekeela.

Horrela bada, **2. Taulan** ikus daitekeen bezala, OPKSren diagnostikoa egiten zaion emakume orori bai diagnostikoaren momentuan eta baita jarraipenean zehar ere, zenbait froga-osagarri egin beharko zaizkio. Pisuaren kontrolari dagokionez, urtean behin gutxienez, gerri-zirkunferentziaren neurketa eta GMIren kalkulua egitea

gomendatzen da. Presio arterialaren kasuan ere, urtean behin gutxienez neurtzea gomendatzen da <sup>(23)</sup>.

Glukosarekiko intolerantziaren eta 2 motako DMren baheketari dagokionez, 1-3 urtetik behin aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa egitea da gomendagarriena. Test hori burutzea ezinezkoa den kasuetan, hemoglobina glikosilatuaren (HbA1c) determinazioa egitea gomendatzen da <sup>(23)</sup>.

Dislipemiaren kasuan ere, kontrola 1-3 urteko maiztasunaz errepikatzea gomendatzen da. Horretarako, perfil lipidiko osoaren azterketa egingo da, hau da, kolesterol totala, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola eta triglizeridoak aztertuko dira. Edozein kasutan ere, hasierako baheketan asaldurak agertzen badira edota periodo horretan zehar diabetesaren sintomak agertu edo GMI handitzen badira, kontrolak maiztasun handiagoz egingo dira <sup>(23)</sup>.

Haurdunaldiko konplikazioak saihesteari begira, OPKS duten emakumei aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa egingo zaie haurdun geratu aurretik. Azkenik, aipatzekoa da, OPKS pairatzen duten emakumeetan ez ezik, asaldura-metabolikoen baheketa lehen-graduko familia-kideen artean ere egitea komenigarria izango litzatekeela, agregazio familiarra dagoela ikusi baita <sup>(23,31)</sup>.

**2. Taula. Arrisku kardiobaskularraren baheketarako Sistema OPKS duten emakumeetan.** Jarraian proposatzen diren probak OPKSren diagnostiko momentuan eta jarraipenean egingo dira. *International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS, 2018.*

Gomendioa	Gradua (GRADE) (1. Taula gehigarria)
OPKSren diagnostikoa egiten den emakume guztietan pisuaren kontrol periodikoa egin beharko litzateke 6-12 hilabetero, gutxienez. Horretarako gerri-zirkunferentzia neurtu eta GMI kalkulatu dira.	❖❖❖❖
Perfil lipidiko osoa (kolesterol totala, LDL kolesterola, HDL kolesterola eta triglizeridoak) eskatuko da 1-3 urtetik behin.	❖❖❖❖
Gluzemiaren azterketarako, baraurik neurturiko gluzemia, HbA1c edota aho-bidezko glukosa-gainkargaren testa erabil daitezke; hala ere, azken hori erabiltzea gomendatzen da. Kontrola 1-3 urtetik behin egingo da eta baita haurdun geratu aurretik ere.	❖❖❖❖
Presio arterialaren kontrola gutxienez urtean behin egingo da.	❖❖❖❖

## 7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from The European Society of Endocrinology [Internet]. Eur J Endocrinol. 2014 [Kontsulta: 2018-10-23]; 171: 1-29. Eskuragarri: <https://eje.bioscientifica.com>
- (2) Azziz R. Epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults. 2017 [Eguneratuta: 2017-12-12; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen: Barbieri RL eta K.A. Martin (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2017-. [17 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (3) Rosenfield RL. Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. 2018 [Eguneratuta: 2018-10-02; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen: Middleman AM, Geffner ME eta Hoppin AG (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018-. [25 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (4) Rosenfield RL. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. 2018 [Eguneratuta: 2018-07-16; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen: Geffner ME eta Hoppin AG (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018-. [25 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (5) DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. 116286, Polycystic ovary syndrome; [Eguneratuta: 2018-09-14; Kontsulta: 2018-12-17]. [72 or.]. Eskuragarri: <https://www.dynamed.com/>
- (6) Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome [Internet]. Lancet. 2007 [Kontsulta: 2018-12-19]; 370: 685-97. Eskuragarri: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673607613452/fulltext>
- (7) Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel SF, Auchus RJ, Jeffrey Chang R, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence [Internet]. Horm Res Paediatr. 2017 [Kontsulta: 2018-10-23]; Vol 88, No 6: 1-25. Eskuragarri: <https://www.karger.com/Article/FullText/479371>

- (8) Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome [Internet]. Clin Epidemiol. 2014 [Kontsulta: 2018-10-09]; 6: 1-13. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872139/>
- (9) McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome [Internet]. N Engl J Med. 2016 [Kontsulta: 2018-12-19]; 375: 54-64. Eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1514916>
- (10) Vidal-Puig A, Carmena Rodriguez R. Obesidad y síndrome metabólico. Hemen: Rozman C, director. Medicina Interna. Vol 2. 18ª Ed. Barcelona: Elsevier España; 2016. Or. 1866-1873.
- (11) Meigs JB. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). 2019 [Eguneratuta: 2019-01-19; Kontsulta: 2019-02-19]. Hemen Nathan DM, Wolfsdorf JI eta Kunins L(Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018- . [41 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (12) DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T113812, Metabolic syndrome in adults; [Eguneratuta: 2018-11-30; Kontsulta: 2019-02-11]. Eskuragarri: <https://www.dynamed.com/>
- (13) Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. 2018 [Eguneratuta: 2018-05-31; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen Snyder PJ, Crowley EF eta Martin KA (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018- . [25 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (14) DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. 917041, Evaluation of polycystic ovary syndrome (PCOS); [Eguneratuta: 2018-08-16; Kontsulta: 2018-12-17]; [32 or.]. Eskuragarri: <https://www.dynamed.com/>
- (15) Rosenfield RL. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. 2018 [Eguneratuta: 2018-10-10; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen Middleman AM, Geffner ME eta Hoppin AG (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018-. [32 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>
- (16) Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 2017 [Eguneratuta: 2017-08-15; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen: Crowley WF eta



Martin KA (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2017- . [20 or.].  
Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>

(17) Rosenfield RL. Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents. 2018 [Eguneratuta: 2018-10-10; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen Geffner ME, Middleman AM eta Hoppin AG (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018- . [32 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>

(18) Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. 2018 [Eguneratuta: 2018-10-15; Kontsulta: 2018-10-23]. Hemen Crowley WF eta Martin KA (Eds.), UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. c2018- . [17 or.]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/>

(19) Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi F, et al. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [Internet]. J Cardiovasc Thorac Res. 2018 [Kontsulta: 2018-08-20]; 10 (2): 56-69. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30116503>

(20) DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. 917042, Complications associated with polycystic ovary syndrome; [Eguneratuta: 2018-12-04; Kontsulta: 2018-12-17]; [32 or.]. Eskuragarri: <http://www.dynamed.com/>

(21) Legro RS, Arslain SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Internet]. J Clin Endocrinol Metab. 2013 [Kontsulta: 2018-10-23] 98 (12): 4565-4592. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151290>

(22) Ledger WL, Atkin SL, Sathyapalan T. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. RCOG Green-top Guideline. 2014 [Kontsulta: 2018-10-23]; Eskuragarri: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg33/>

- (23) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 [Internet]. 2018 [Kontsulta: 2019-03-28] Eskuragarri: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/>
- (24) Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [Internet]. Fertil Steril. 2011 [Kontsulta: 2019-03-20]; 95 (3): 1073-1079.e11. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247558>
- (25) Goodarzi MO, Duleba A, Legro RS, Lambalk CB. Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. BMJ Evid Based Med. 2019 [Kontsulta: 2019-03-28]; Eskuragarri: <https://bestpractice.bmj.com/>
- (26) Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome [Internet]. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016 [Kontsulta: 2019-03-30]; 2, No 16057. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/nrdp201657>
- (27) Moran L, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Human Reproduction Update. 2010 [Kontsulta: 2019-04-11]. 16 (4): or. 347-63. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/humupd>
- (28) Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women with Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. J Clin Endocrinol Metab. 2017 [Kontsulta: 2019-04-11]. 102(10): or. 3848-3857. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/jcem>
- (29) Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society [Internet]. J Clin Endocrinol Metab. 2010 [Kontsulta: 2019-04-11]. 95(5): or. 2038–2049. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/jcem>
- (30) Mokhlesi B, Scoccia B, Mazzone T, Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women [Internet]. Fertil Steril. 2012 [Kontsulta: 2019-04-11].

97 (3): or. 786-791. Eskuragarri: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)02908-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)02908-6/fulltext)

(31) Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Fertil Steril. 2018 [Kontsulta: 2019-02-27]; 109 (2): 356-64. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331234>

## 8. ERANSKINA

1. Taula gehigarria. **GRADE metodoa.** Ebidenziaren kalitatea eta gomendioen indarra definitzeko proposatutako metodo internazionala. *International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS, 2018*

Gomendio gradua		Esanahia
❖	Handia kontran	Kontrakoak diren ondorioak aldeko ondorioak baino gehiago dira. EZ EGITEA GOMENDATZEN DA.
❖❖	Ahula kontran	Kontrakoak diren ondorioak aldeko ondorioak baino gehiago izango dira seguruenik. EZ EGITEA IRADOKITZEN DA.
❖❖❖	Ahula alde	Aldekoak diren ondorioak kontrako ondorioak baino gehiago izango dira seguruenik. EGITEA IRADOKITZEN DA.
❖❖❖❖	Handia alde	Aldekoak diren ondorioak kontrako ondorioak baino gehiago dira. EGITEA GOMENDATZEN DA.